治疗孤独症谱系障碍：重复经颅磁刺激的潜在作用

杨平[1] 田仁霞[1] 郭园园[1] 吴瑕[2]

（[1]贵州师范大学心理学院, 贵阳 550025）（[2]华南师范大学脑科学与康复医学研究院, 广州 510898）

摘要 孤独症谱系障碍（Autism Spectrum Disorder, ASD）是一种复杂的神经发育障碍，其病因和表现形式具有高度异质性，目前临床尚缺乏确切有效的治疗方案。重复性经颅磁刺激（repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS）作为一种神经调控技术，在 ASD 治疗领域展现出应用价值。研究发现，低频 rTMS 能够调节大脑皮层的神经兴奋-抑制平衡，而高频 rTMS 则可以提高目标脑区的兴奋性。本研究表明，低频 rTMS 靶向 ASD 背外侧前额叶皮层可以改善重复和刻板行为，而高频 rTMS 靶向 ASD 颞顶联合区可以改善社交与互动障碍。未来研究应着重关注以下方面：探索 rTMS 干预的最佳年龄窗口期，采用严谨的双盲、假刺激对照和随机分组的交叉实验设计，以及整合临床量表评估、行为学测量和靶点脑区的神经生物学指标进行疗效评估，为相关临床实践提供更可靠的循证依据。

关键词 孤独症谱系障碍，重复经颅磁刺激，背外侧前额叶皮层，颞顶联合区

1 引言

孤独症谱系障碍（Autism Spectrum Disorder, ASD）是一种复杂且异质性的神经发育障碍，其核心症状表现为受限的重复和刻板行为，以及持续性的社交与互动障碍(First, 2013)。ASD 的患病率近年来显著上升，根据美国疾病控制与预防中心的最新报告，每 1000 名 8 岁儿童中约有 23 名被诊断为 ASD，相当于每 44 名儿童中有 1 名患有 ASD(Maenner et al., 2020)。在中国，ASD 儿童的数量同样呈现快速增长趋势，尽管 2020 年的患病率为 0.7%，但预计将增加到总人口的 1%（1300 万人）(Sun et al., 2019)。

ASD 的确诊通常发生在症状显现后的幼儿期至学龄前阶段。美国最新的两项全国性调查研究（2017 年）显示，大多数儿童在 3 岁以后确诊，其中 1/3 到 1/2 的儿童是在 6 岁以后确诊(Sheldrick et al., 2017)。相对而言，中国最新的全国性调查（2022 年）显示，ASD 症状显现的中位年龄为 24 个月，轻至中度 ASD 的确诊中位年龄为 30 个月，重度 ASD 的确诊中位年龄为 28 个月。确诊后，密集的早期干预通常从 33 个月开始，其中 36 个月及以

收稿日期: 2023-05-08

* 国家社会科学基金重大项目(20&ZD296)、广东省重点领域研发计划(2019B030335001)、国家自然科学基金项目(32260211)资助。

杨平和田仁霞为本文共同第一作者

通信作者: 杨平, E-mail: yangp@m.scnu.edu.cn

下的干预案例占比达 61.7%(Long et al., 2022)。研究表明，早期干预能够显著改善 ASD 儿童的发育预后，并有效减轻家庭的压力(Estes et al., 2015; Gliga et al., 2014; Hyman et al., 2020)。然而，由于 ASD 症状的异质性及其严重程度的多样性，目前尚缺乏针对核心症状的成熟医学治疗方法，干预效果也因个体差异而存在显著变异(Hyman et al., 2020; Towle et al., 2020)。

近些年，重复性经颅磁刺激（repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS）凭借其神经调控作用，逐渐成为干预 ASD 的一种潜在疗法并形成共识(Cole et al., 2019)。rTMS 是一项非侵入性、适用于儿童且无显著不良反应的技术(Zewdie et al., 2020)，其首次应用于 ASD 的临床研究可追溯至 2009 年(E. M. Sokhadze et al., 2009)。后续的一些小样本试验为其在 ASD 干预中的可行性和可接受性提供了初步证据(E. M. Sokhadze et al., 2018; 吴野 等, 2016; 李梦青 等, 2018)。此外，最近的系统综述与元分析进一步评估了 rTMS 及其他神经调控技术在 ASD 治疗中的效果(Barahona-Corrêa et al., 2018; Yuan et al., 2024)。研究结果表明，无论年龄或智力水平如何，rTMS 在改善 ASD 核心症状方面具有一定的潜在价值。这些研究成果为基于 rTMS 的个性化干预策略奠定了基础，并为未来的大规模临床研究指明了方向。

尽管关于 rTMS 治疗 ASD 的研究逐渐增多，但脑区靶点的选择仍然是一个关键挑战。现有研究表明，ASD 的神经基础显示出显著的异质性。例如，重复和刻板行为可能与背外侧前额叶皮层（Dorsolateral Prefrontal Cortex, DLPFC）或基底神经节的功能异常有关(Abbott et al., 2018; Di Martino et al., 2011)；而社交与互动障碍则更有可能涉及社交相关脑区的异常，包括颞顶联合区（Temporoparietal Junction, TPJ)、后部颞上回（posterior Superior Temporal Sulcus, pSTS）及外侧顶下小叶（Inferior Parietal Lobule, IPL）等(Lombardo et al., 2011; Saxe & Kanwisher, 2003)。然而，目前针对不同靶点的系统性比较研究尚不充分，难以明确不同核心症状与 rTMS 最优靶点之间的关系。个体化靶点选择也面临困难，尽管神经成像技术如功能磁共振（functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI）和脑电（Electrophysiological, EEG）为症状严重程度和神经网络特异性提供了评估依据，但尚未充分融入干预实践。此外，不同靶点的 rTMS 治疗效果还受到参数设置（如频率、强度及治疗次数）的影响。更重要的是，不同靶点可能带来的长期疗效也缺乏系统调查。这些问题凸显了全面评估不同靶点在改善 ASD 核心症状中的作用机制的必要性，从而为开发精准化、个性化的 rTMS 干预方案提供科学依据。

在本研究中，我们系统收集并回顾了 2014~2024 年间使用 rTMS 治疗 ASD 的相关文献。

本研究旨在总结和归纳 rTMS 对 ASD 干预的作用机制，厘清 rTMS 靶点与治疗 ASD 核心症状（包括重复和刻板行为，社交与互动障碍）之间的相互联系。通过系统梳理现有研究成果，本研究期望为未来 rTMS 在 ASD 临床治疗中的应用和科学研究提供理论支持与实践参考。

2 方法

2.1 检索策略

本研究通过多数据库系统检索了关于 rTMS 应用于 ASD 的中英文文献。检索范围涵盖英文文献数据库 Web Of Science 和 PubMed，以及中文文献检索数据库万方数据知识服务平台和中国知网学术期刊（China National Knowledge Infrastructure, CNKI），限定时间范围为 2014 年至 2024 年 9 月。英文文献检索词包括 TMS, rTMS, transcranial magnetic stimulation, repetitive transcranial magnetic stimulation, ASD, Autism Spectrum Disorder, Autism。检索表达式为：(TS=(ASD)OR TS=(Autism Spectrum Disorder)OR TS=(Autism))AND (TS=(TMS)OR TS=(rTMS)OR TS=(transcranial magnetic stimulation)OR TS=(repetitive transcranial magnetic stimulation))。中文文献检索词包括 TMS、rTMS、经颅磁刺激、重复经颅磁刺激、ASD、孤独症谱系障碍、孤独症、自闭症。检索表达式为：(主题=ASD + 孤独症谱系障碍 + 孤独症 + 自闭症) AND (主题=TMS + rTMS + 经颅磁刺激 + 重复经颅磁刺激)。最终检索结果显示，符合条件的英文文献共 548 篇，中文文献共 271 篇。

2.2 纳入和排除标准

对符合检索策略中的文献进行筛选，如果符合以下标准则纳入研究：（1）研究类型为实证研究；（2）研究样本符合精神障碍诊断与统计手册（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fifth Edition, DSM-5）或自闭症诊断观察表（Autism Diagnostic Observation Schedule–Second Edition, ADOS-2）诊断的 ASD 个体，无其他精神发育疾病；（3）ASD 个体为幼儿期和儿童期（年龄小于和约等于 12 岁左右）；（4）干预措施为 rTMS。文献如果符合以下排除标准，则排除在外：（1）以实验动物或健康被试为主要研究对象；（2）干预过程中结合药物治疗；（3）干预效果的评估方法不明确。

2.3 文献综述方法

根据以上标准，共筛选出符合要求的文献有 12 篇。筛选流程如图 1 所示：

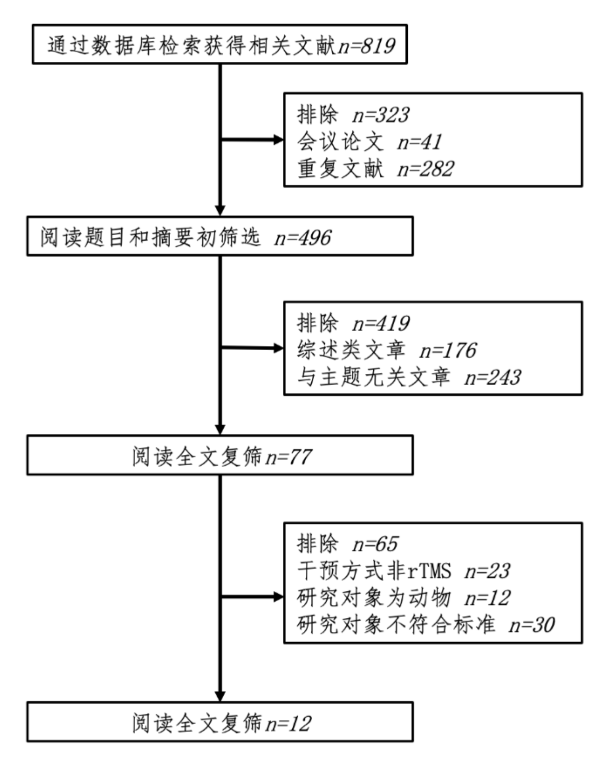


图 1 文献筛选流程图

3 结果

本研究系统纳入了 12 项采用 rTMS 干预 ASD 的研究。表 1 总结这些研究中的 ASD 人口学资料（样本量、年龄和智力水平），rTMS 干预参数（靶点、频率、强度、干预脉冲和刺激疗程），以及结果评估。具体如下：

（1）ASD 人口学资料：样本量从 10 至 106 人次，男女比例在各项研究中情况不同。ASD 平均年龄为 4.1 至 14.4 岁，主要涵盖 ASD 儿童期。在报告 ASD 智力的文献中，IQ 水平均较高。

（2）rTMS 干预参数：8 篇文献的研究者选择 DLPFC 作为刺激部位，另外 4 篇文献选择 TPJ（pSTS/IPL）。在刺激频率的设置上，6 篇靶向 DLPFC 的文献选择了低频 rTMS（0.5Hz 或 1Hz），2 篇选择了高频 rTMS（10Hz）或间歇脉冲刺激（Intermittent Theta Burst Stimulation, iTBS）；4 篇靶向 TPJ（pSTS/IPL）文献选择了高频 rTMS（15Hz 或 20Hz）或 iTBS。各研究的刺激疗程不一，3 篇文献采用了相同的每周干预 1 次，持续 18 周的模式； 2 篇文献采用了每周干预 2 次，持续 12 周的模式；3 篇文献采用了每周干预 5 次，持续 3 周的模式；其余的干预的持续时间则从 12 周至 68 周不等，结果可见图 2A。

（3）结果评估：针对重复与刻板行为的评估主要基于如下量表：修订的重复行为量表（Repetitive Behavior Scale-Revised, RBS-R），包括其子量表如 RBS-刻板行为，RBS-仪式

行为，RBS-强迫；异常行为检查表（Aberrant Behavior Checklist, ABC）的刻板行为子量表；耶鲁-布朗强迫症量表（Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, Y-BOCS）。

针对社交与互动障碍的评估主要基于如下量表：社交反应量表（Social Responsiveness Scale, SRS）；异常行为检查表（Aberrant Behavior Checklist, ABC）的社交回避子量表；自闭症治疗评估表（Autism Treatment Evaluation Checklist, ATEC）的社交子量表

ASD 诊断工具包括：儿童孤独症评定量表（Childhood Autism Rating Scale, CARS）；孤独症诊断访谈量表（Autism Diagnostic Interview-Revisited Edition, ADI-R）；以上两个量表通过对儿童多方面行为进行观察评估，为 ASD 诊断提供综合依据，不具体区分核心症状。

执行功能评估包括：威斯康星卡片分类测验（Wisconsin Card Sorting Test, WCST），用于评估个体抽象思维、认知灵活性与任务转换能力等执行功能表现；斯特鲁普测试（Stroop）主要评估个体认知过程中的干扰抑制能力，以衡量执行功能中的抑制控制情况。

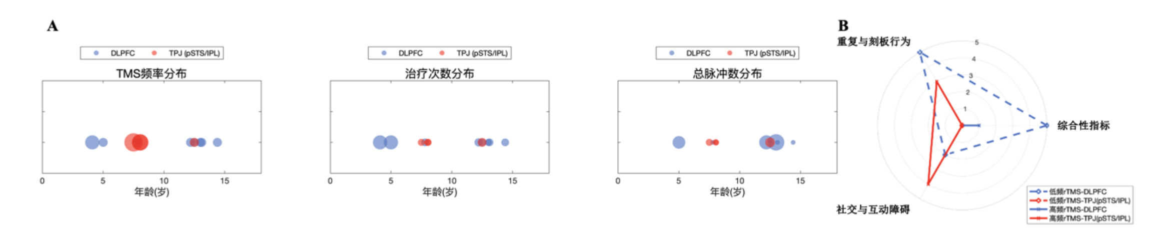


图 2（A）ASD 年龄分布和 rTMS 干预参数分布气泡图，气泡越大代表值越大；（B）rTMS 干预疗效汇总雷达图，数值代表文献数量

表 1 ASD 人口学资料、rTMS 干预参数和结果评估汇总表

来源	**ASD 人口学资料**			**rTMS 干预参数**					**结果评估**		
	样本/男	**岁数**	**智力**	**靶点**	**频率**	**强度**	**脉冲**	**刺激疗程**	**量表**	**得分**	**随访**
Gomez et al., 2017	24/-	12.2	-	左侧 dlPFC (F3)	1Hz	90%RMT	1500	1 次/天，共 20 次	ADI-R ABC ATEC	下降*** 下降*** 下降***	6 月效果持续
吴野 等, 2016	48/36	4.1	-	左侧 dlPFC（F3）	10Hz	100%AMT	-	1 次/天，共 60 次	ABC CARS DQ	101.88 to 89.64*** 38.16 to 30.96** 59.04 to 65.8**	-
Sokhadze et al., 2017	27/21	12.5	>80	双侧 dlPFC（F3、F4）	.5Hz	90% RMT	160	1 次/周，共 18 周	ABC RBS-R SRS-2	下降* 下降* 下降***	-
Kang et al., 2019	16/13	7.8	-	双侧 dlPFC（5cm）	1	90%MT	180	2 次/周，共 18 次	ABC ABC-社交	下降** 下降**	-
Casanova et al., 2020	19/14	14.4	>80	双侧 dlPFC (5cm)	1Hz	90%MT	180	1 次/周，共 18 周	RBS-R RBS-刻板 RBS-强迫 ABC-易怒 ABC-多动 ABC-社交	23.74 to 5.21* 5.53 to 3.26* 3.95 to 2* 11.74 to 6.63* 17.47 to 8.79* 7.89 to 5.89^{ns}	-

Sokhadze et al., 2018	106/87	13.1	>80	双侧 dlPFC（5cm）	1Hz	90%MT	180	1 次/周，共 6/12/18 周	RBS-R RBS-仪式 RBS-刻板 ABC-社交 ABC-易怒 ABC-多动	26.5 to 14.6* 9.61 to 5.55* 5.71 to 2.73* 11.5 to 6.42* 12.39 to 6.38* 18.09 to 10.75*	-
Abujadi et al., 2018	10/-	13	⩾50	右侧 dlPFC（T1）	iTBS	100%MT	900	5 次/周，共 3 周	RBS-R YBOCS WCST Stroop	27.4 to 13.3** to 12.2** 11.8 to 8.5* to 6.6* 0.30 to 0.23* to 0.15* 97.3 to 17.33** to 78.67	5 月效果持续
李梦青 等, 2018	60	5	⩾70	双侧 dlPFC	1Hz	90%MT	400	5 次/周，共 12 周	RBS-R ABC	8.40 to 6.87* 53 to 43.2*	-
Ni et al., 2021	73	8-17	>70	双侧 pSTS	iTBS	80%AMT	600	2 次/周，4/8/12 周	RBS-R SRS	32.2 to 24.3*** 107.3 to 97.2***	-
Yang et al., 2023 Jiang et al., 2022	24/3	8.04	-	左侧 IPL（P3）	15Hz	50%机器强度	375	5 次/周，共 3 周	RBS-R SRS ATEC-社交 ATEC-语言	25.63 to 19.71* to 20.96* 107.8 to 100.6* to 102.29* 20.88 to 16.92* to 17.79* 12.13 to 10.29* to 11.58	4 周效果持续
Yang et al., 2019	11/7	3-12	<70	左侧 IPL（P3）	20Hz	50%机器强度	500	5 次/周，共 3 周	ATEC-社交 ATEC-语言	19.8 to 13.6 to 12.2* 16.1 to 12.1 to 9.8*	6 周持续

3.1 ASD 的脑发育异常与 rTMS 治疗机制

3.1.1 ASD 的脑发育特征

ASD 的大脑发育过程中表现出广泛的结构异常。（1）在大脑微观结构方面，研究表明 ASD 的额叶区域存在 parvalbumin positive (PV^+) 神经元数量的显著减少(M. F. Casanova, Sokhadze, Casanova, & Li, 2020)。这些 PV^+神经元是大脑皮层中关键的抑制性中间神经元，负责释放γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid, GABA）神经递质，发挥快速抑制作用来调节神经网络活动，从而维持大脑皮层兴奋性/抑制性（Excitation/Inhibition, E/I）的平衡(Klausberger & Somogyi, 2008)。当 PV^+神经元数量减少时，GABA 浓度降低、传递功能受损，导致皮层内的抑制性神经传递减弱，从而破坏了大脑皮层的 E/I 平衡(Dickinson et al., 2016)。这一变化与 ASD 核心症状（如刻板行为、感官异常和社交障碍）密切相关(Frye et al., 2016; Oblak et al., 2010)。（2）在大脑宏观结构方面，研究发现高危 ASD 婴儿在 6~12 个月时出现大脑皮层表面积过度扩张，并且在 12~24 个月间表现出大脑体积的过度生长。这些早期的大脑结构变化主要集中在与社会认知和信息处理相关的脑区，尤其是额叶前部和颞叶。这些区域的异常发育与 ASD 的社交认知缺陷密切相关(Hazlett et al., 2017)。

此外，ASD 还表现出大脑功能连接的异常，包括功能连接不足和过度连接共存。（1）在功能连接不足方面，ASD 在默认网络（Default Mode Network, DMN）、社交认知网络和感觉运动网络等关键神经环路表现出功能整合的减弱(Hull et al., 2017; Uddin et al., 2013)。具体而言，DMN 中内侧前额叶皮层与后扣带回之间的功能连接减弱，楔前叶与其他核心区域之间的同步性降低，这些变化与 ASD 的社交认知缺陷密切相关(Kennedy & Courchesne, 2008)。在社交认知网络中，杏仁核与前额叶区域、以及颞顶联合区与前额叶之间的功能整合能力显著下降(Di Martino et al., 2014)，这进一步加剧了 ASD 社交功能障碍(Uddin et al., 2010)。此外，基底节-皮层环路的功能连接不足与 ASD 的重复性行为严重程度相关(Cerliani et al., 2015)。（2）在功能连接过度方面，ASD 在额叶内部区域、皮层下结构以及感觉运动网络等关键神经环路表现出异常的高同步性(Di Martino et al., 2011)。例如，额叶腹内侧与背内侧区域之间、基底核与丘脑之间的功能连接显著增强，且初级感觉运动皮层与皮层下结构之间呈现异常的过度同步(Keown et al., 2013; Uddin et al., 2013)。这些过度连接与 ASD 核心症状密切相关：额叶的过度连接能够预测执行功能障碍和刻板行为的严重程度(Monk et al., 2009)，而感觉运动网络的过度连接则与感觉异常和运动协调障碍相关(Keown et al., 2013)。这些功能连接的异常特征为理解 ASD 的神经机制提供了重要线索。

3.1.2 rTMS 治疗 ASD 的神经调控机制

近年来，包括 rTMS 在内的非侵入性大脑神经调控技术（Non-Invasive Brain Stimulation, NIBS）已在 ASD 的治疗中被广泛应用，并得到了临床神经科学家、精神病学家、儿童神经科医生、心理学家以及行为治疗师等专业人士的高度认可(Cole et al., 2019; McPartland et al., 2020)。相关研究成果进一步加深了人们对 rTMS 在 ASD 干预中的机制与效果的理解，具体表现为以下方面：

低频 rTMS（1 Hz 或更低）的核心作用机制是调节 GABA 能神经递质传递来提高皮层内抑制功能，从而改善 ASD 大脑皮层的神经兴奋与抑制平衡(Casanova, Shaban, et al., 2020; Y. Wang et al., 2016)。ASD 的动物模型研究发现，低频 rTMS 干预治疗可以显著提升 ASD 大鼠额叶皮层的 GABA 浓度，并增加突触水平的 GABA 受体密度，最终改善皮层的兴奋与抑制平衡。与此同时，ASD 大鼠经低频 rTMS 治疗后，其社交互动时间增加，刻板行为减少(Tan et al., 2018)。此外，基于事件相关电位（Event-Related Potentials, ERP），Sokhadze 等人(2010) 观察到低频 rTMS 干预后，ASD 大脑皮层对无关干扰刺激的早期 ERP 响应减少（抑制效应），而对目标刺激的早期 ERP 响应增强（兴奋效应），这表明皮层的兴奋性与抑制性调节功能得到改善(E. Sokhadze et al., 2010)。再者，GABA 能抑制性神经元作为脑电 Gamma 振荡（30~80 Hz）的“节拍器”，通过网络同步化调控神经群体活动，从而影响感官信息的处理与整合(Grothe & Klump, 2000; Keil et al., 2001)。有研究发现，经过低频 rTMS 干预后，ASD 的 Gamma 活动显著增强，这不仅提升了对目标物的注意能力，还有效抑制了对干扰物的反应，同时改善了重复性和刻板行为(Baruth et al., 2010)。

高频 rTMS（通常定义为>5 Hz）的核心作用机制则通过诱发靶点脑区的突触长时程增强（Long-term potentiation, LTP），提升该脑区及其相关神经网络的整体兴奋性(Chervyakov et al., 2015)。这一机制不仅改善了目标脑区的突触传递效率，还通过网络扩散效应调控相关的神经回路(Fox et al., 2012)。具体而言，Enticott 等人(2014) 对 ASD 个体的左侧 DLPFC 皮层施加高频 rTMS 刺激，每周治疗 5 次，持续 2 周。结果显示治疗组的皮层兴奋性显著增强，表现为 rTMS 诱发的电位幅度较假刺激组显著增大(Enticott et al., 2014)。此外，高频 rTMS 的 LTP 效应还可以增强 ASD 镜像神经元系统的兴奋性，从而改善了其社会认知及行为模仿能力(Yang et al., 2019)，最终缓解 ASD 的核心症状。再者，高频 rTMS 的 LTP 效应还可以改善 ASD 的觉醒调节和自主神经系统，从而有效缓解其睡眠障碍(Gao et al., 2022)。

3.2 rTMS 干预的靶点选择与 ASD 核心症状的关联

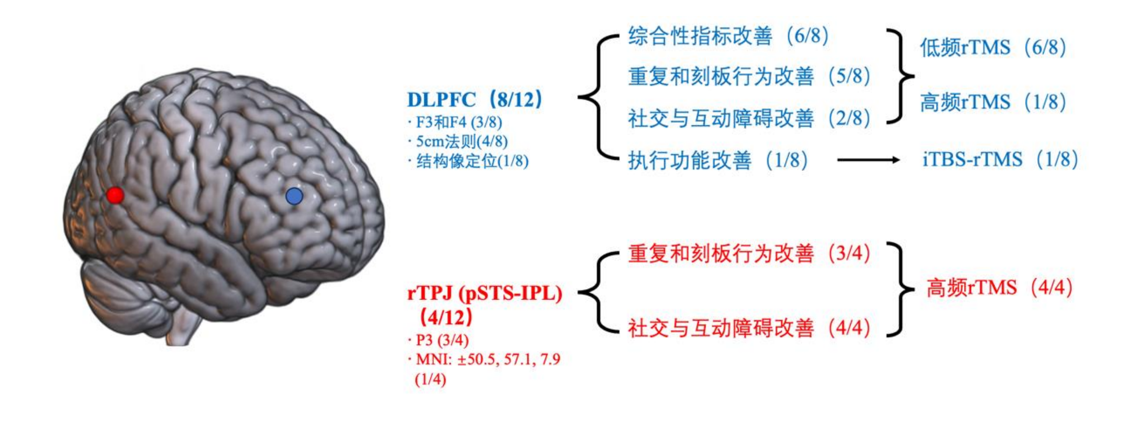


图 3 rTMS 干预的靶点选择与 ASD 核心症状的关联

3.2.1 背外侧前额叶皮层（DLPFC）

背外侧前额叶皮层（DLPFC）位于大脑前额叶的中部外侧区域，是中央执行功能的关键中枢（图 3）。DLPFC 涉及多种高级认知功能，包括行为计划、决策制定、问题解决、注意力控制以及行为适应性调节。在健康个体中，DLPFC 可以调控个体的认知行为，以及抑制不适当的行为反应，从而在复杂的社会情境中实现目标导向的行为。一项荟萃分析显示，与年龄和智商匹配的对照组相比，ASD 个体在多个领域（如计划能力、工作记忆、心理灵活性）的执行功能表现存在受损（中等效应量），且这一现象在整个发展过程中表现出较高的稳定性(Hill, 2004)。

对于 ASD，其核心症状中的重复性和刻板行为与 DLPFC 功能不足密切相关。一项结构性磁共振研究发现，ASD 的 DLPFC 灰质体积减少，这一变化与重复性行为的严重程度显著相关(Estes et al., 2011)。Di Martino 等人(2011)通过 fMRI 研究发现，ASD 在完成抑制性控制任务时，DLPFC 的激活显著低于对照组，表明 DLPFC 的功能不足可能限制其对既定行为的调节能力，进而导致重复性和刻板行为表现(Di Martino et al., 2011)。此外，在执行时间相关任务时，ASD 组的平均反应时显著长于对照组，提示其对于信息处理速度显著减缓，并进一步加剧重复性行为，这与 DLPFC 功能受损一致(Solomon et al., 2008; Zapparrata et al., 2023)。最后， ASD 还存在 DLPFC 与皮层下结构之间的功能连接异常。Abbott 等人(2018)的 fMRI 研究发现，ASD 的 DLPFC-纹状体功能连接显著减弱，这种功能连接异常与重复刻板行为的严重程度显著相关(Abbott et al., 2018)。综上所述，DLPFC 的结构和功能异常是 ASD 核心症状的重要神经机制之一，其对执行功能和行为调节的影响尤为显著。

从干预的角度来看，利用 rTMS 靶向干预 ASD 的 DLPFC 能够有效改善其核心症状，包括减少重复和刻板行为，以及提高社交互动能力等（图 2B 和图 3）。具体表现在：

（1）rTMS 干预 DLPFC 可以有效减少 ASD 儿童的重复行为（5 项研究）。Abujadi 等人(2018)采用 iTBS 干预 ASD 的右侧 DLPFC，并在三个月后的随访发现 ASD 的重复刻板行为（RBS-R）得分显著降低，这表明重复行为有所减少(Abujadi et al., 2018)。另一些研究采用 rTMS 干预双侧 DLPFC，在 18 周后 ASD 的重复刻板行为（RBS-R）得分显著降低(Casanova, Sokhadze, et al., 2020; E. M. Sokhadze et al., 2018; G. E. Sokhadze et al., 2017)。此外，李梦青等人 (2018)采用 rTMS 干预双侧 DLPFC，12 周后发现 ASD 的重复刻板行为（RBS-R）得分同样显著下降(李梦青 等, 2018)。

（2）rTMS 干预 DLPFC 可以有效提升 ASD 儿童的社交行为（2 项研究）。有研究采用 rTMS 干预 ASD 的双侧 DLPFC，在 18 次的治疗后发现 ASD 的社交行为有显著改善，表现在 ABC-社交退缩量表分数显著降低(Kang et al., 2019)和 SRS-2 得分显著降低(G. E. Sokhadze et al., 2017)。

（3）rTMS 干预 DLPFC 对 ASD 执行功能也有所改善（1 项研究）。Abujadi 等人(2018)采用了 iTBS 刺激右侧 DLPFC，3 周干预后，ASD 在 WCST 任务中的错误率显著下降（并持续到 3 个月后的随访期），在 Stroop 测样中的反应时显著降低（但该效果在 3 个月后的随访期消失）(Abujadi et al., 2018)。另外，Ameis 等人(2020)的研究由于受试者为 ASD 青少年和成年人（16~35 岁）而并未纳入本研究中。然而，他们的研究发现靶向双侧 DLPFC 的高频 rTMS 能够改善 ASD 的执行功能，并且对于基线水平较低的 ASD 个体改善效果较明显(Ameis et al., 2020)。

3.2.2 颞顶联合区（后部颞上回/顶下小叶）

颞顶联合区（TPJ）位于颞叶与顶叶交界处，覆盖后部颞上回（pSTS）、外侧顶下小叶（IPL）以及部分缘上回和角回区域（图 3），因其独特解剖位置在多感官信息整合中发挥重要作用(Ahmad et al., 2021)。TPJ 与镜像神经元系统(Mirror Neuron System, MNS)密切相关，MNS 在观察和模仿行为时激活，帮助个体理解他人意图和情绪，这对于社交互动至关重要(Sperduti et al., 2014)。TPJ 也被认为是“社交脑”（Social Brain）的核心节点，脑成像研究发现 TPJ 在共情、社会推理以及自我与他人信息分离任务显著激活(Philip et al., 2012)。此外，在“心智理论”（Theory of Mind, ToM）任务中，TPJ 激活有助于个体理解和预测他人行为(Lombardo et al., 2011; Saxe & Kanwisher, 2003)。这些发现突显了 TPJ 在社交认知

过程中的核心作用，尤其是在与他人互动和感知情感时的重要性。

ASD 的社交与互动障碍与 TPJ 的异常活动密切相关。多项研究发现，ASD 个体在执行社交认知任务时，TPJ 的激活水平通常较低，或其激活模式呈现非典型分布，这可能消弱了对他人意图和情绪的理解能力(Kana et al., 2011; Lombardo et al., 2011)。一些研究指出，ASD 在观察他人行为或情绪时，TPJ 的激活强度明显减弱，这与其社交困难和情感理解障碍相一致(Kirkovski et al., 2016; Patriquin et al., 2016)。此外，TPJ 与前额叶皮层和杏仁核等关键社交脑区的连接强度较弱，进一步限制了 ASD 在动态社交情境中的响应灵活性，这可能导致 ASD 在复杂社交情境下的适应性不足(Lombardo et al., 2011)。静息态研究也显示，ASD 的 TPJ 激活水平显著低于健康对照组(W. Wang et al., 2018)。综上，TPJ 的这些异常活动模式，不仅为理解 ASD 的社交与互动障碍提供了神经生物学基础，还为 TPJ 作为潜在干预靶点的作用提供了理论依据。

从干预的角度来看，利用 rTMS 靶向干预 ASD 的 TPJ（pSTS/IPL）能够有效改善其社交行为和语言方面的能力（图 2B 和图 3）。需要注意的是，TPJ 区域包含 pSTS 和 IPL，为此本研究将靶向 pSTS 和 IPL 文献共同分析。（1）1 篇文章以 pSTS 作为 rTMS 靶点，Ni 等人(2021) 采用 iTBS 干预 ASD 双侧 pSTS，并对比了 4 周、8 周和 12 周的干预疗效。其结果发现从第 8 周（即 rTMS 刺激 16 次）开始，ASD 的重复刻板行为（RBS-R）和社交反应行为（SRS）均获得显著改善，而 4 周干预（即 rTMS 刺激 8 次）并无效果，表明较长疗程对于干预效果的显现至关重要(Ni et al., 2021)。同样针对 pSTS，Liu 等人(2020)采用 iTBS 干预成年人 ASD 的右侧 pSTS， 连续干预 5 天时间。其结果发现 iTBS 显著提高了 ASD 对他人面孔情绪的识别准确率，这表明对面部表情的理解能力有所提高，而理解他人面部表情对于社交场景尤为重要(Liu et al., 2020)。（2）3 篇文章以 IPL 作为 rTMS 靶点，都以 P3 电极作为头皮定位点。Yang 等人(2023)采用 15Hz 高频 rTMS 干预 ASD 左侧 IPL，发现 3 周干预的疗程显著改善了 ASD 的重复刻板行为（RBS-R），社交反应行为（SRS，ATEC-社交）和语言水平（ATEC-语言）(Yang et al., 2023)。干预前后的静息态脑电网络分析进一步发现，rTMS 干预前 ASD 脑网络表现出显著的过度波动（基于动态网络模糊熵），这与 ASD 的重复刻板行为和社交反应行为显著相关；而 3 周的 rTMS 干预后，ASD 脑网络中额顶和额枕连接中的过度波动得到了显著缓解，这可能是其重复刻板行为和社交反应行为获得改善原因(Jiang et al., 2022)。此外，Yang 等人(2019)采用 20Hz 高频 rTMS 干预 ASD 左侧 IPL，其结果也表明 ASD 的社交反应行为（ATEC-社交） 和语言水平（ATEC-语言）均获得显著改善，并且该效果在 6 周后的随访期间仍然显著(Yang et al., 2019)。

4 总结和展望

本文系统回顾了 2014~2024 年间 rTMS 在 ASD 儿童治疗中的应用研究，首先梳理了 ASD 异常的脑发育特征及其潜在的神经机制，包括大脑皮层 GABA 浓度降低所导致的神经兴奋与抑制失衡、额叶内部区域的过度连接，以及社交认知网络的功能性连接不足。因此，rTMS 凭借其神经调控的作用可以改善 ASD 大脑功能的异常，包括低频 rTMS 调节 GABA 能神经递质传递来提高皮层内抑制功能，从而改善 ASD 额叶皮层的神经兴奋与抑制平衡，而高频 rTMS 则通过增强靶点脑区的突触长时程增强，从而提升脑区及其相关神经网络兴奋性。最后，本研究进一步指出，靶向 DLPFC 的低频 rTMS 干预可以帮助改善 ASD 的重复与刻板行为、社交障碍和执行功能，而靶向 TPJ（pSTS/IPL）的高频 rTMS 干预可以帮助缓解 ASD 的社交与互动障碍。

尽管 rTMS 干预 ASD 取得了初步进展，现有研究仍然存在诸多不足，未来的研究可以分别从 ASD 人口学选择、rTMS 干预方法以及 rTMS 干预疗效评估等方面进行优化：

首先，探索 rTMS 干预 ASD 是否存在年龄关键期。通常，ASD 症状在 18~24 个月开始显现，并在 3~6 岁之间确诊。因此，本研究纳入的文献聚焦于 ASD 儿童（小于或约等于 12 岁）群体的 rTMS 干预。然而，ASD 的核心症状——包括重复与限制行为及社交与互动障碍——是贯穿整个发育过程的持续性问题，且这些症状在成年期仍然明显存在。因此，也有不少研究表明，rTMS 对 ASD 青少年及成人的相关症状改善也具有一定的有效性(Liu et al., 2020; Yuan et al., 2024)。这表明，ASD 的早期干预及后期干预均具有重要的临床价值，尤其是在经济欠发达地区，因早期识别和干预资源匮乏而错过早期干预机会的情况较为普遍。与此同时，已有研究指出，儿童期（尤其是 0~6 岁）是大脑可塑性最强的阶段，此时神经回路仍处于动态重塑之中(Klin et al., 2015; Vivanti et al., 2014)。因此，在 ASD 儿童期进行早期干预是否能够更有效地纠正异常神经活动模式，是一个值得深入探索的研究方向。未来研究可以对比 rTMS 对于不同年龄阶段 ASD 儿童大脑可塑性的干预效果，包括利用 fMRI 评估大脑功能网络的变化，利用磁共振波谱成像评估 GABA 神经递质的变化，利用 EEG 评估大脑皮层的兴奋性等，进一步明确其关键期效应。

其次，优化 rTMS 的干预方案是提升其临床疗效的关键。从本研究纳入的文献分析来看，存在以下几点可改进之处：（1）针对 ASD 儿童的 rTMS 干预研究中，普遍未采用严格的双盲（double-blind）设计，仅有 1 篇采用了单盲设计(Ni et al., 2021)，这可能导致研究结果存在偏倚。然而，若将文献检索扩展至 ASD 成年人群体，可以发现一些采用了双盲设

计的 rTMS 干预研究(Ameis et al., 2020; Ni et al., 2023)。这种差异可能源于儿童群体在实施双盲实验设计时受到伦理或治疗目标的制约，或 ASD 成年人通常能够更好地理解和配合实验要求，使得双盲设计更易实施。为了提高研究结果的可靠性，未来的研究应着重于设计严格的随机双盲实验。（2）关于控制组的选择，本研究纳入的文献中，仅 1 篇采用了伪 rTMS 刺激作为控制组(Ni et al., 2021)，4 篇采用非 rTMS 干预作为控制组，剩余 7 篇则采用 rTMS 干预前后的对照设计。为了更好地确保 rTMS 干预结果的可靠性，避免安慰剂效应的干扰，未来的研究应优先考虑设置伪 rTMS 刺激作为控制组。此外，交叉实验设计（crossover）也应作为一种推荐方案，即每位参与者接受实际刺激和假刺激干预，这种设计能够有效减少个体间差异对结果的影响，提升统计效能和实验内部一致性。（3）针对 rTMS 干预靶点的定位，文献中的大多数研究都基于标准电极帽位置或 5cm 法则进行靶点定位，只有 1 篇基于 ASD 个体的结构像进行定位，选定右侧 DLPFC(Abujadi et al., 2018)。尽管后者对于靶点定位更加精确，但基于结构像的定位需要额外的磁共振扫描，这不仅增加了临床治疗的费用，还需考虑 ASD 儿童是否能适应磁共振环境的问题。为此，针对 ASD 儿童采用标准电极帽定位 rTMS 靶点更加简便且也取得了良好的干预效果。（4）关于刺激强度的选择，本研究纳入的文献几乎都基于 ASD 个体的运动阈值进行刺激强度设置，范围为 80%~100%的运动阈值，这表明 rTMS 的刺激强度应根据个体差异进行调整，既能保障疗效，又能确保安全性。（5）关于 rTMS 干预频率的选择，本研究建议对 DLPFC 进行低频 rTMS 干预，以改善 ASD 的重复与刻板行为及执行功能；而高频 rTMS 则靶向 TPJ，旨在改善社交与互动障碍。（6）关于 rTMS 干预周期，本研究发现，低频 rTMS 常采用 1 次/周（共 18 周）或 2 次/周（共 9 周）的设置，而高频 rTMS 常见的干预周期为 5 次/周（共 3 周），这样的设置使得干预总次数在 15~18 次之间。这些干预周期的选择在临床实践中已被证明有效，并为 rTMS 干预方案提供了重要的参考依据。

此外，rTMS 干预研究应注重多层次的效果评估，结合量表、行为测量与靶点脑区的神经生物学指标，全面分析 rTMS 对 ASD 核心症状的干预疗效及其作用机制。从本研究纳入的文献分析来看，目前针对 rTMS 干预效果的评估主要依赖量表的人工评估，这需要评估人员通过行为观察和主观经验进行判断。尽管双盲和交叉实验设计可以在一定程度上减少人工评估所带来的主观因素干扰，但这种方法仍然存在一定局限性，可能导致干预效果的评估不够精确。未来研究可进一步引入更加客观的行为指标，例如设计自然场景下的观察实验，以贴近实际生活环境评估干预效果。这些方法可以包括：基于运动追踪的重复行为频率测量，利用高精度设备记录并量化 ASD 个体的重复和刻板行为模式；构建社交与互

动场景，如基于虚拟现实技术或真人参与的社交互动任务，利用高精度设备记录面部表情变化及目光接触频率等特征，利用语音识别技术分析对话中的语言交流特征，以更全面地刻画 ASD 的重复与限制行为以及社交与互动行为。再者，结合靶点脑区的神经生物学指标，如 GABA 神经递质水平、脑区功能活动变化以及皮层兴奋性，为 rTMS 干预提供更精确的生物学证据。最后，可以构建结构方程模型揭示 rTMS 干预 ASD 核心症状的神经机制(Iwabuchi et al., 2017)。

最后，rTMS 干预效果的持续性是一个需要进一步关注的重要问题。本研究所纳入的文献中，仅有 4 篇研究在干预结束后 1~3 周，或 5~6 个月内对干预效果进行了随访评估。然而，这些随访研究的时间跨度较为有限，难以全面揭示 rTMS 干预的长期疗效和可持续性。未来的研究应加大对 rTMS 干预效果随时间变化的系统探索，以确定是否需要进行多次干预或阶段性强化治疗，从而维持或增强干预效果。

参考文献

李梦青, 姜志梅, 李雪梅, 郭岚敏. (2018). rTMS 结合脑电生物反馈对孤独症谱系障碍儿童刻板行为的疗效. *中国康复*, 33(2), 114–117.

吴野, 李新剑, 金鑫, 杨忠秀, 李之林, 吴洁, 武改, 李杰. (2016). 高频经颅磁刺激背外侧前额叶联合康复训练对孤独症谱系障碍儿童的治疗作用. *中国医药导报*, 13(27), 119–122.

Abbott, A. E., Linke, A. C., Nair, A., Jahedi, A., Alba, L. A., Keown, C. L., Fishman, I., & Müller, R. A. (2018). Repetitive behaviors in autism are linked to imbalance of corticostriatal connectivity: A functional connectivity MRI study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *13*(1), 32–42. https://doi.org/10.1093/scan/nsx129

Abujadi, C., Croarkin, P. E., Bellini, B., Brentani, H., & Marcolin, M. (2018). Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for autism spectrum disorder: An open-label pilot study. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *40*(3), 309–311. https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-2279

Ahmad, N., Zorns, S., Chavarria, K., Brenya, J., Janowska, A., & Keenan, J. P. (2021). Are we right about the right tpj? A review of brain stimulation and social cognition in the right temporal parietal junction. *Symmetry*, *13*(11), 2219. https://doi.org/10.3390/sym13112219

Ameis, S. H., Blumberger, D. M., Croarkin, P. E., Mabbott, D. J., Lai, M. C., Desarkar, P., Szatmari, P., & Daskalakis, Z. J. (2020). Treatment of executive function deficits in autism spectrum disorder with

repetitive transcranial magnetic stimulation: A double-blind, sham-controlled, pilot trial. *Brain Stimulation*, *13*(3), 539–547. https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.01.007

Barahona-Corrêa, J. B., Velosa, A., Chainho, A., Lopes, R., & Oliveira-Maia, A. J. (2018). Repetitive transcranial magnetic dtimulation for treatment of autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *12*, 27. https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00027

Baruth, J. M., Casanova, M. F., El-Baz, A., Horrell, T., Mathai, G., Sears, L., & Sokhadze, E. (2010). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation modulates evoked-gamma frequency oscillations in autism spectrum disorder. *Journal of Neurotherapy*, *14*(3), 179–194. https://doi.org/10.1080/10874208.2010.501500

Casanova, M. F., Shaban, M., Ghazal, M., El-Baz, A. S., Casanova, E. L., Opris, I., & Sokhadze, E. M. (2020). Effects of transcranial magnetic stimulation therapy on evoked and induced gamma oscillations in children with autism spectrum disorder. *Brain Sciences*, *10*(7), 423. https://doi.org/10.3390/brainsci10070423

Casanova, M. F., Sokhadze, E. M., Casanova, E. L., & Li, X. (2020). Transcranial magnetic stimulation in autism spectrum disorders: Neuropathological underpinnings and clinical correlations. *Seminars in Pediatric Neurology*, *35*, 100832. https://doi.org/10.1016/j.spen.2020.100832

Cerliani, L., Mennes, M., Thomas, R. M., Di Martino, A., Thioux, M., & Keysers, C. (2015). Increased functional connectivity between subcortical and cortical resting-state networks in autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*, *72*(8), 767–777. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0101

Chervyakov, A. V., Chernyavsky, A. Y., Sinitsyn, D. O., & Piradov, M. A. (2015). Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*, 303. https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00303

Cole, E. J., Enticott, P. G., Oberman, L. M., Gwynette, M. F., Casanova, M. F., Jackson, S. L. J., Jannati, A., McPartland, J. C., Naples, A. J., Puts, N. A. J., Albein-Urios, N., Barnett, C., Croarkin, P., Elliot, G., Feinstein, C., Francis, S., Lai, M. C., Levitt, J., McCracken, J., … Wu, W. (2019). The potential of repetitive transcranial magnetic stimulation for autism spectrum disorder: A consensus statement. *Biological Psychiatry*, *85*(4), e21–e22. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.06.003

Di Martino, A., Kelly, C., Grzadzinski, R., Zuo, X.-N., Mennes, M., Mairena, M. A., Lord, C., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2011). Aberrant striatal functional connectivity in children with autism. *Biological Psychiatry*, *69*(9), 847–856. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.10.029

Di Martino, A., Yan, C.-G., Li, Q., Denio, E., Castellanos, F. X., Alaerts, K., Anderson, J. S., Assaf, M., Bookheimer, S. Y., Dapretto, M., Deen, B., Delmonte, S., Dinstein, I., Ertl-Wagner, B., Fair, D. A., Gallagher, L., Kennedy, D. P., Keown, C. L., Keysers, C., … Milham, M. P. (2014). The autism brain imaging data exchange: Towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Molecular Psychiatry*, *19*(6), 659–667. https://doi.org/10.1038/mp.2013.78

Dickinson, A., Jones, M., & Milne, E. (2016). Measuring neural excitation and inhibition in autism: Different approaches, different findings and different interpretations. *Brain Research*, *1648*, 277–289. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.07.011

Enticott, P. G., Fitzgibbon, B. M., Kennedy, H. A., Arnold, S. L., Elliot, D., Peachey, A., Zangen, A., & Fitzgerald, P. B. (2014). A double-blind, randomized trial of deep repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for autism spectrum disorder. *Brain Stimulation*, *7*(2), 206–211. https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.10.004

Estes, A., Munson, J., Rogers, S. J., Greenson, J., Winter, J., & Dawson, G. (2015). Long-term outcomes of early intervention in 6-year-old children with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *54*(7), 580–587. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.04.005

Estes, A., Shaw, D. W. W., Sparks, B. F., Friedman, S., Giedd, J. N., Dawson, G., Bryan, M., & Dager, S. R. (2011). Basal ganglia morphometry and repetitive behavior in young children with autism spectrum disorder. *Autism Research*, *4*(3), 212–220. https://doi.org/10.1002/aur.193

First, M. B. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition, and clinical utility. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *201*(9), 727–729. https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3182a2168a

Fox, M. D., Halko, M. A., Eldaief, M. C., & Pascual-Leone, A. (2012). Measuring and manipulating brain connectivity with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging (fcMRI) and transcranial magnetic stimulation (TMS). *NeuroImage*, *62*(4), 2232–2243. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.035

Frye, R. E., Casanova, M. F., Fatemi, S. H., Folsom, T. D., Reutiman, T. J., Brown, G. L., Edelson, S. M., Slattery, J. C., & Adams, J. B. (2016). Neuropathological mechanisms of seizures in autism spectrum disorder. *Frontiers in Neuroscience*, *10*, 192. https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00192

Gao, L., Wang, C., Song, X. R., Tian, L., Qu, Z. Y., Han, Y., & Zhang, X. (2022). The sensory abnormality mediated partially the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation on treating comorbid sleep

disorder in autism spectrum disorder children. *Frontiers in Psychiatry*, *12*, 820598. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.820598

Gliga, T., Jones, E. J. H., Bedford, R., Charman, T., & Johnson, M. H. (2014). From early markers to neuro-developmental mechanisms of autism. *Developmental review,34*(3), 189–207. https://doi.org/10.1016/j.dr.2014.05.003

Grothe, B., & Klump, G. M. (2000). Temporal processing in sensory systems. *Current Opinion in Neurobiology*, *10*(4), 467–473. https://doi.org/10.1016/s0959-4388(00)00115-x

Hazlett, H. C., Gu, H., Munsell, B. C., Kim, S. H., Styner, M., Wolff, J. J., Elison, J. T., Swanson, M. R., Zhu, H., Botteron, K. N., Collins, D. L., Constantino, J. N., Dager, S. R., Estes, A. M., Evans, A. C., Fonov, V. S., Gerig, G., Kostopoulos, P., McKinstry, R. C., … Piven, J. (2017). Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature*, *542*(7641), 348–351. https://doi.org/10.1038/nature21369

Hill, E. L. (2004). Executive dysfunction in autism. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(1), 26–32. https://doi.org/10.1016/j.tics.2003.11.003

Hull, J. V., Jacokes, Z. J., Torgerson, C. M., Irimia, A., Van Horn, J. D., Aylward, E., Bernier, R., Bookheimer, S., Dapretto, M., Gaab, N., Geschwind, D., Jack, A., Nelson, C., Pelphrey, K., State, M., Ventola, P., & Webb, S. J. (2017). Resting-state functional connectivity in autism spectrum disorders: A review. *Frontiers in Psychiatry*, *7*, 205. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2016.00205

Hyman, S. L., Levy, S. E., & Myers, S. M. (2020). Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*, *145*(1), e20193447. https://doi.org/10.1542/peds.2019-3447

Iwabuchi, S. J., Raschke, F., Auer, D. P., Liddle, P. F., Lankappa, S. T., & Palaniyappan, L. (2017). Targeted transcranial theta-burst stimulation alters fronto-insular network and prefrontal GABA. *NeuroImage*, *146*, 395–403. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.09.043

Jiang, L., He, R., Li, Y., Yi, C., Peng, Y., Yao, D., Wang, Y., Li, F., Xu, P., & Yang, Y. (2022). Predicting the long-term after-effects of rTMS in autism spectrum disorder using temporal variability analysis of scalp EEG. *Journal of Neural Engineering*, *19*(5). https://doi.org/10.1088/1741-2552/ac999d

Kana, R. K., Libero, L. E., & Moore, M. S. (2011). Disrupted cortical connectivity theory as an explanatory model for autism spectrum disorders. *Physics of Life Reviews*, *8*(4), 410–437. https://doi.org/10.1016/j.plrev.2011.10.001

Kang, J. N., Song, J. J., Casanova, M. F., Sokhadze, E. M., & Li, X. L. (2019). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on children with low-function autism. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, *25*(11), 1254–1261. https://doi.org/10.1111/cns.13150

Keil, A., Gruber, T., & Müller, M. M. (2001). Functional correlates of macroscopic high-frequency brain activity in the human visual system. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *25*(6), 527–534. https://doi.org/10.1016/s0149-7634(01)00031-8

Kennedy, D. P., & Courchesne, E. (2008). The intrinsic functional organization of the brain is altered in autism. *NeuroImage*, *39*(4), 1877–1885. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.052

Keown, C. L., Shih, P., Nair, A., Peterson, N., Mulvey, M. E., & Müller, R.-A. (2013). Local functional overconnectivity in posterior brain regions is associated with symptom severity in autism spectrum disorders. *Cell Reports*, *5*(3), 567–572. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.10.003

Kirkovski, M., Enticott, P. G., Hughes, M. E., Rossell, S. L., & Fitzgerald, P. B. (2016). Atypical neural activity in males but not females with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *46*(3), 954–963. https://doi.org/10.1007/s10803-015-2639-7

Klausberger, T., & Somogyi, P. (2008). Neuronal diversity and temporal dynamics: The unity of hippocampal circuit operations. *Science*, *321*(5885), 53–57. https://doi.org/10.1126/science.1149381

Klin, A., Shultz, S., & Jones, W. (2015). Social visual engagement in infants and toddlers with autism: Early developmental transitions and a model of pathogenesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *50*, 189–203. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.10.006

Liu, P., Xiao, G., He, K., Zhang, L., Wu, X., Li, D., Zhu, C., Tian, Y., Hu, P., Qiu, B., Ji, G. J., & Wang, K. (2020). Increased accuracy of emotion recognition in individuals with autism-like traits after five days of magnetic stimulations. *Neural Plasticity*, *2020*, 9857987. https://doi.org/10.1155/2020/9857987

Lombardo, M. V., Chakrabarti, B., Bullmore, E. T., & Baron-Cohen, S. (2011). Specialization of right temporo-parietal junction for mentalizing and its relation to social impairments in autism. *NeuroImage*, *56*(3), 1832–1838. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.067

Long, D., Yang, T., Chen, J., Dai, Y., Chen, L., Jia, F., Wu, L., Hao, Y., Li, L., Zhang, J., Ke, X., Yi, M., Hong, Q., Chen, J., Fang, S., Wang, Y., Wang, Q., Jin, C., & Li, T. (2022). Age of diagnosis and demographic factors associated with autism spectrum disorders in chinese children: A multi-center survey. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *18*, 3055–3065. https://doi.org/10.2147/NDT.S374840

Maenner, M. J., Shaw, K. A., Baio, J., Washington, A., Patrick, M., DiRienzo, M., Christensen, D. L., Wiggins, L. D., Pettygrove, S., Andrews, J. G., Lopez, M., Hudson, A., Baroud, T., Schwenk, Y., White, T., Rosenberg, C. R., Lee, L.-C., Harrington, R. A., Huston, M., … Dietz, P. M. (2020). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, united states, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries*, *69*(4), 1–12. https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6904a1

McPartland, J. C., Bernier, R. A., Jeste, S. S., Dawson, G., Nelson, C. A., Chawarska, K., Earl, R., Faja, S., Johnson, S. P., Sikich, L., Brandt, C. A., Dziura, J. D., Rozenblit, L., Hellemann, G., Levin, A. R., Murias, M., Naples, A. J., Platt, M. L., Sabatos-DeVito, M., … Webb, S. J. (2020). The autism biomarkers consortium for clinical trials (ABC-CT): Scientific context, study design, and progress toward biomarker qualification. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *14*, 16. https://doi.org/10.3389/fnint.2020.00016

Monk, C. S., Peltier, S. J., Wiggins, J. L., Weng, S.-J., Carrasco, M., Risi, S., & Lord, C. (2009). Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders. *NeuroImage*, *47*(2), 764–772. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.04.069

Ni, H. C., Chen, Y. L., Chao, Y. P., Wu, C. Te, Chen, R. S., Chou, T. L., Gau, S. S. F., & Lin, H. Y. (2023). A lack of efficacy of continuous theta burst stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in autism: A double blind randomized sham-controlled trial. *Autism Research*, *16*(6), 1247–1262. https://doi.org/10.1002/aur.2954

Ni, H. C., Chen, Y. L., Chao, Y. P., Wu, C. Te, Wu, Y. Y., Liang, S. H. Y., Chin, W. C., Chou, T. L., Gau, S. S. F., Huang, Y. Z., & Lin, H. Y. (2021). Intermittent theta burst stimulation over the posterior superior temporal sulcus for children with autism spectrum disorder: A 4-week randomized blinded controlled trial followed by another 4-week open-label intervention. *Autism*, *25*(5), 1279–1294. https://doi.org/10.1177/1362361321990534

Oblak, A. L., Gibbs, T. T., & Blatt, G. J. (2010). Decreased GABA(B) receptors in the cingulate cortex and fusiform gyrus in autism. *Journal of Neurochemistry*, *114*(5), 1414–1423. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06858.x

Patriquin, M. A., DeRamus, T., Libero, L. E., Laird, A., & Kana, R. K. (2016). Neuroanatomical and neurofunctional markers of social cognition in autism spectrum disorder. *Human Brain Mapping*, *37*(11), 3957–3978. https://doi.org/10.1002/hbm.23288

Philip, R. C. M., Dauvermann, M. R., Whalley, H. C., Baynham, K., Lawrie, S. M., & Stanfield, A. C. (2012). A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *36*(2), 901–942. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.10.008

Saxe, R., & Kanwisher, N. (2003). People thinking about thinking people. The role of the temporo-parietal junction in "theory of mind". *NeuroImage*, *19*(4), 1835–1842. https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00230-1

Sheldrick, R. C., Maye, M. P., & Carter, A. S. (2017). Age at first identification of autism spectrum disorder: An analysis of two US surveys. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *56*(4), 313–320. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.01.012

Sokhadze, E., Baruth, J., Tasman, A., Mansoor, M., Ramaswamy, R., Sears, L., Mathai, G., El-Baz, A., & Casanova, M. F. (2010). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) affects event-related potential measures of novelty processing in autism. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, *35*(2), 147–161. https://doi.org/10.1007/s10484-009-9121-2

Sokhadze, E. M., El-Baz, A., Baruth, J., Mathai, G., Sears, L., & Casanova, M. F. (2009). Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on gamma frequency oscillations and event-related potentials during processing of illusory figures in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *39*(4), 619–634. https://doi.org/10.1007/s10803-008-0662-7

Sokhadze, E. M., Lamina, E. V., Casanova, E. L., Kelly, D. P., Opris, I., Tasman, A., & Casanova, M. F. (2018). Exploratory study of rTMS neuromodulation effects on electrocortical functional measures of performance in an oddball test and behavioral symptoms in autism. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *12*, 20. https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00020

Sokhadze, G. E., Casanova, M. F., Kelly, D. P., Casanova, E. L., Russell, B., & Sokhadze, E. M. (2017). Neuromodulation based on rTMS affects behavioral measures and autonomic nervous system activity in children with autism. *NeuroRegulation*, *4*(2), 65–78. https://doi.org/10.15540/nr.4.2.65

Solomon, M., Ozonoff, S. J., Cummings, N., & Carter, C. S. (2008). Cognitive control in autism spectrum disorders. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *26*(2), 239–247. https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2007.11.001

Sperduti, M., Guionnet, S., Fossati, P., & Nadel, J. (2014). Mirror neuron system and mentalizing system connect during online social interaction. *Cognitive Processing*, *15*(3), 307–316. https://doi.org/10.1007/s10339-014-0600-x

Sun, X., Allison, C., Wei, L., Matthews, F. E., Auyeung, B., Wu, Y. Y., Griffiths, S., Zhang, J., Baron-Cohen, S., & Brayne, C. (2019). Autism prevalence in China is comparable to western prevalence. *Molecular Autism*, *10*, 7. https://doi.org/10.1186/s13229-018-0246-0

Tan, T., Wang, W., Xu, H., Huang, Z., Wang, Y. T., & Dong, Z. (2018). Low-frequency rTMS ameliorates autistic-like behaviors in rats induced by neonatal isolation through regulating the synaptic GABA transmission. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *12*, 46. https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00046

Towle, P. O., Patrick, P. A., Ridgard, T., Pham, S., & Marrus, J. (2020). Is earlier better? The relationship between age when starting early intervention and outcomes for children with autism spectrum disorder: A selective review. *Autism Research and Treatment*, *2020,* 7605876. https://doi.org/10.1155/2020/7605876

Uddin, L. Q., Supekar, K., Lynch, C. J., Khouzam, A., Phillips, J., Feinstein, C., Ryali, S., & Menon, V. (2013). Salience network-based classification and prediction of symptom severity in children with autism. *JAMA Psychiatry*, *70*(8), 869–879. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.104

Uddin, L. Q., Supekar, K., & Menon, V. (2010). Typical and atypical development of functional human brain networks: Insights from resting-state FMRI. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *4*, 21. https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00021

Vivanti, G., Prior, M., Williams, K., & Dissanayake, C. (2014). Predictors of outcomes in autism early intervention: Why don't we know more? *Frontiers in Pediatrics*, *2*, 58. https://doi.org/10.3389/fped.2014.00058

Wang, W., Liu, J., Shi, S., Liu, T., Ma, L., Ma, X., Tian, J., Gong, Q., & Wang, M. (2018). Altered resting-state functional activity in patients with autism spectrum disorder: A quantitative meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, *9*, 556. https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00556

Wang, Y., Hensley, M. K., Tasman, A., Sears, L., Casanova, M. F., & Sokhadze, E. M. (2016). Heart rate variability and skin conductance during repetitive TMS course in children with autism. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, *41*(1), 47–60. https://doi.org/10.1007/s10484-015-9311-z

Yang, Y., Jiang, L., He, R., Song, P., Xu, P., Wang, Y., & Li, F. (2023). Repetitive transcranial magnetic stimulation modulates long-range functional connectivity in autism spectrum disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *160*, 187–194. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.02.021

Yang, Y., Wang, H., Xue, Q., Huang, Z., & Wang, Y. (2019). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation applied to the parietal cortex for low-functioning children with autism spectrum disorder: A case series. *Frontiers in Psychiatry*, *10*, 293. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00293

Yuan, L. X., Wang, X. K., Yang, C., Zhang, Q. R., Ma, S. Z., Zang, Y. F., & Dong, W. Q. (2024). A systematic review of transcranial magnetic stimulation treatment for autism spectrum disorder. *Heliyon*, *10*(11), e32251. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e32251

Zapparrata, N. M., Brooks, P. J., & Ober, T. M. (2023). Slower processing speed in autism spectrum disorder: A meta-analytic investigation of time-based tasks. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *53*(12), 4618–4640. https://doi.org/10.1007/s10803-022-05736-3

Zewdie, E., Ciechanski, P., Kuo, H. C., Giuffre, A., Kahl, C., King, R., Cole, L., Godfrey, H., Seeger, T., Swansburg, R., Damji, O., Rajapakse, T., Hodge, J., Nelson, S., Selby, B., Gan, L., Jadavji, Z., Larson, J. R., MacMaster, F., … Kirton, A. (2020). Safety and tolerability of transcranial magnetic and direct current stimulation in children: Prospective single center evidence from 3.5 million stimulations. *Brain Stimulation*, *13*(3), 565–575. https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.12.025

Treatment of autism spectrum disorder: The potential role of repetitive transcranial magnetic stimulation

YANG Ping, TIAN Renxia, GUO Yuanyuan, WU Xia

(School of Psychology, Guizhou Normal University, Guiyang, 550025, China) (Institute of Brain Research and Rehabilitation, South China Normal University, Guangzhou 510898, China)

Abstract: Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental disorder characterized by heterogeneous etiology and manifestations, with no definitive effective clinical treatment currently available. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), as a neuromodulation technique, has shown promising therapeutic potential in ASD treatment. Research indicates that low-frequency rTMS can modulate the excitation-inhibition balance of the cerebral cortex, while high-frequency rTMS can enhance the excitability of target brain regions. This study demonstrates that low-frequency rTMS targeting the dorsolateral prefrontal cortex in ASD can ameliorate repetitive and stereotyped behaviors, while high-frequency rTMS directed at the temporoparietal junction can improve social interaction deficits. Future research should focus on exploring the optimal age window for rTMS intervention, implementing rigorous double-blind, sham-controlled, and randomized crossover experimental designs, and integrating clinical scale assessments, behavioral measurements, and neurobiological indicators of target brain regions for efficacy evaluation, thereby providing more reliable evidence-based support for clinical practice.

Keywords: autism spectrum disorder, repetitive transcranial magnetic stimulation, dorsolateral prefrontal cortex, temporoparietal junction